



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 2269

BUENÓS AIRES, 10 MAY 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012404-09-7 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT),
y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones SCHERING PLOUGH CORPORATION (EE.UU.), representada por SCHERING PLOUGH S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizádo para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 2269

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y Decreto 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N°

2 2 6 9

DISPONE:

ARTICULO 1°- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial BRIDION y nombre/s genérico/s SUGAMMADEX SODICO, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.3., por SCHERING PLOUGH S.A., representante de SCHERING PLOUGH CORPORATION (EE.UU.), con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2° - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3° - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4° - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N° , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5°- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 2269

Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7° - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-012404-09-7

DISPOSICIÓN N°:

2269

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD

MEDICINAL inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

2269

Nombre comercial: BRIDION

Nombre/s genérico/s: SUGAMMADEX SODICO

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: N.V. ORGANON.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: KLOOSTERSTRAAT 6, 5340 AB OSS,
PAÍSES BAJOS.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: PAISES BAJOS .

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AV. SAN MARTIN 4550
TABLADA, LOMAS DEL MIRADOR; PROV. DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a
continuación:

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE..

Nombre Comercial: BRIDION

Clasificación ATC: V03AB35 .



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.7.

2269

Indicación/es autorizada/s: REVERSIÓN DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR INDUCIDO POR ROCURÓNIO O VECURONIO. EN NIÑOS Y ADOLESCENTES SOLO SE RECOMIENDA SU USO PARA LA REVERSIÓN DE RUTINA DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR.

Concentración/es: 100 MG de SUGAMMADEX SODICO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual :

Genérico/s: SUGAMMADEX SODICO 100 MG.

Excipientes: HIDROXIDO DE SODIO pH=7.5 C.S.P, AGUA PARA INYECTABLE C.S.P. 1.00 ML, ACIDO CLORHIDRICO AL 3.7 POR CIENTO C.S.P. pH=7.5.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: INTRAVENOSA.

Envase/s Primario/s: VIAL.

Presentación: 10 VIALES DE 2 Y 5 ML.

Contenido por unidad de venta: 10 VIALES DE 2 Y 5 ML.

Período de vida Útil: 36 meses.

Forma de conservación: CONSEVAR EN ENVASE ORIGINAL PROTEGIDO DE LA LUZ.

NO CONGELAR; desde: 2 °C. hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: N.V. ORGANON.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: KLOOSTERSTRAAT 6, 5340 AB OSS, PAÍSES BAJOS.

g
A



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: PAISES
BAJOS.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AV. SAN MARTIN 4550
TABLADA, PROV. DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN N°:

2269

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°: 2269

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

2269



PROYECTO DE RÓTULO

**BRIDION®
SUGAMMADEX SÓDICO
SOLUCIÓN INYECTABLE**

(PARA UNA SOLA ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA POR BOLO)

Industria holandesa

Venta Bajo Receta

FORMULA:

Cada ml de **BRIDION® 100 mg/ml** contiene:

SUGAMMADEX SÓDICO	100,00 mg
Hidróxido de sodio c.s.p.....	pH 7,5
Ácido clorhídrico 3,7% c.s.p.....	pH 7,5
Agua para inyección c.s.p.....	1,00 ml
Nitrógeno	

**Conservar a una temperatura de 2°C a 30°C. No congelar.
Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Contenido: 10 viales de 2 ml

Lote N°:..... Vencimiento:.....

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°

Director Técnico: Alfredo Boccardo, Farmacéutico.

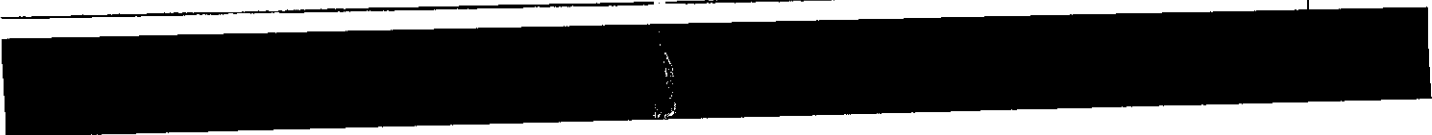
Schering-Plough S.A.

Av. San Martín 4550, Lomas del Mirador, Prov. de Buenos Aires.

Representante de SCHERING-PLOUGH CORPORATION, EE.UU.

Elaborado y acondicionado por N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss,
Holanda

Lic. ALEJANDRA AZURMENDI
ASUNTOS REGULATORIOS
APODERADA



2269



PROYECTO DE RÓTULO

**BRIDION®
SUGAMMADEX SÓDICO
SOLUCIÓN INYECTABLE**

(PARA UNA SOLA ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA POR BOLO)

Industria holandesa

Venta Bajo Receta

FORMULA:

Cada ml de **BRIDION® 100 mg/ml** contiene:

SUGAMMADEX SÓDICO	100,00 mg
Hidróxido de sodio c.s.p.....	pH 7,5
Ácido clorhídrico 3,7% c.s.p.....	pH 7,5
Agua para inyección c.s.p.....	1,00 ml
Nitrógeno	

**Conservar a una temperatura de 2°C a 30°C. No congelar.
Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.**

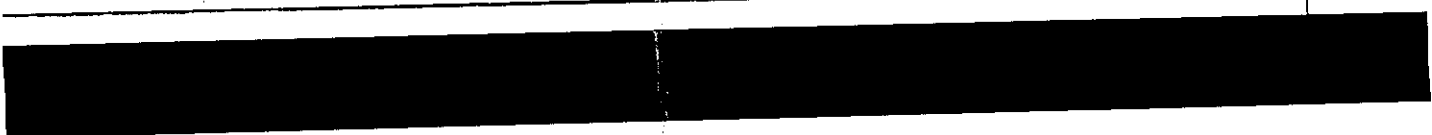
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Contenido: 10 viales de 5 ml

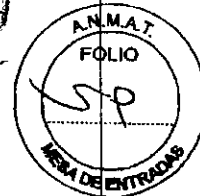
Lote N°:..... Vencimiento:.....

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
 Certificado N°
 Director Técnico: Alfredo Boccardo, Farmacéutico.
 Schering-Plough S.A.
 Av. San Martín 4550, Lomas del Mirador, Prov. de Buenos Aires.
 Representante de SCHERING-PLOUGH CORPORATION, EE.UU.
 Elaborado y acondicionado por N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss,
 Holanda

Lic. ALEJANDRA AZURMENDI
ASUNTOS REGULATORIOS
APODERADA



2269



PROYECTO DE PROSPECTO

**BRIDION®
SUGAMMADEX SÓDICO
SOLUCIÓN INYECTABLE**

(PARA UNA SOLA ADMINISTRACION INTRAVENOSA POR BOLO)

Industria holandesa

Venta Bajo Receta

FORMULA:

Cada ml de **BRIDION® 100 mg/ml** contiene:

SUGAMMADEX SÓDICO	100,00 mg
Hidróxido de sodio c.s.p.....	pH 7,5
Ácido clorhídrico 3,7% c.s.p.....	pH 7,5
Agua para inyección c.s.p.....	1,00 ml
Nitrógeno	

ACCION TERAPEUTICA:

El sugammadex es una gamma ciclodextrina modificada, que actúa como un agente selectivo de unión a bloqueantes. Código ATC: V03AB35

INDICACIONES:

BRIDION® está indicado en la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio.

Para la población pediátrica: sólo se recomienda el uso de sugammadex en niños y adolescentes para la reversión de rutina del bloqueo inducido por rocuronio.

ACCION FARMACOLOGICA:

El sugammadex forma un complejo con los bloqueantes neuromusculares rocuronio o vecuronio en plasma y por tanto reduce la cantidad de bloqueante neuromuscular disponible para unirse a los receptores nicotínicos en la unión neuromuscular. Esto produce una reversión del bloqueo neuromuscular inducido por el rocuronio o el vecuronio.

FARMACOCINETICA:

Se calcularon los parámetros farmacocinéticos de sugammadex a partir de la suma total de las concentraciones de sugammadex no conjugado y conjugado. Se presume

2269



que los parámetros farmacocinéticos como la depuración y el volumen de distribución son idénticos para el sugammadex no conjugado y conjugado en sujetos anestesiados.

Distribución:

El volumen de distribución en estado constante del sugammadex es de aproximadamente 11 a 14 litros. Ni sugammadex ni el complejo de sugammadex y rocuronio se une a las proteínas plasmáticas ni a los eritrocitos, como se demostró in vitro utilizando plasma y sangre entera de humanos varones. El sugammadex presenta una cinética lineal en el rango de dosis de 1 a 16 mg/kg cuando se lo administra como dosis en bolo IV.

Metabolismo:

En los estudios preclínicos y clínicos no se detectaron metabolitos del sugammadex y sólo se observó excreción renal del producto sin cambios como vía de eliminación.

Eliminación:

La vida media de eliminación ($t_{1/2}$) del sugammadex en adultos es de 1,8 horas y se estima que la depuración plasmática es de 88 ml/min. Un estudio de balance de masa demostró que >90% de la dosis se excretaba dentro de las 24 horas. El 96% de la dosis se excretó en la orina, del cual por lo menos el 95% pudo ser atribuido a sugammadex sin cambios. La excreción en heces o aire espirado fue inferior al 0,02% de la dosis. La administración de sugammadex a voluntarios sanos dio como resultado un aumento de la eliminación renal de rocuronio conjugado.

Poblaciones especiales:

Ancianos e insuficiencia renal:

A continuación se presentan los parámetros farmacocinéticos basados en el modelo farmacocinético en pacientes ancianos típicos y/o con insuficiencia renal:

Sujeto típico (75 kg de peso corporal)		Depuración (ml/min)	Volumen de distribución en estado constante (l)	Vida media de eliminación (h)
Adulto (40 años)	CrCL normal: 100 ml/min	88 (25,0 %)	11,4 (22,9 %)	1,8 (32,9 %)
Adulto (40 años)	Insuficiencia renal leve CrCL: 50 ml/min	71 (23,6 %)	11,4 (23,0 %)	2,2 (33,3 %)
Adulto (40 años)	Insuficiencia renal moderada CrCL: 30 ml/min	28 (24,4 %)	11,4 (23,5 %)	5,2 (32,9 %)
Anciano (75 años)	CrCL normal: 80 ml/min	80 (24,0 %)	13,5 (24,4 %)	2,4 (34,9 %)
Anciano (75 años)	Insuficiencia renal leve CrCL: 50 ml/min	72 (24,5 %)	13,2 (24,2 %)	2,6 (34,6 %)
Anciano (75 años)	Insuficiencia renal moderada CrCL: 30 ml/min	28 (24,7 %)	13,4 (23,8 %)	6,1 (36,5 %)

Se presentan valores medios y CV (%)

Lic. ALEJANDRA AZURMENDI
ASUNTOS REGULATORIOS
APODERADA

Niños:

Se evaluó la farmacocinética en pacientes pediátricos (n=51) con edades que variaban de 0 a 17 años utilizando un análisis farmacocinético (PK) poblacional. En pacientes menores de 18 años, el volumen de distribución y la depuración aumentan con la edad. La variabilidad de las concentraciones plasmáticas de sugammadex en pacientes pediátricos es comparable a la variabilidad observada en pacientes adultos. A continuación se resumen los parámetros farmacocinéticos (PK) de dos pacientes pediátricos típicos:

Parámetros PK de sugammadex en pacientes pediátricos típicos		
Parámetro PK	Niño (Edad:8 años)	Adolescente (Edad: 15 años)
Vida media de eliminación (h)	0,9	1,7
Volumen de distribución en estado constante (l)	3,1	9,1
Depuración (ml/min)	41	71

Sexo:

No se observaron diferencias entre los sexos.

Raza:

En un estudio realizado en sujetos japoneses y caucásicos sanos, no se observaron diferencias clínicamente relevantes en los parámetros farmacocinéticos. Los datos limitados no indican diferencias en los parámetros farmacocinéticos en sujetos de raza negra o afroamericanos.

Peso corporal:

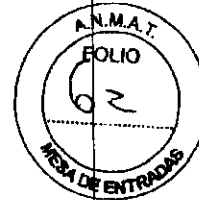
El análisis farmacocinético poblacional en pacientes adultos y ancianos no reveló una relación clínicamente relevante de la depuración y el volumen de distribución con el peso corporal.

POSOLOGIA Y ADMINISTRACION:

Sugammadex sólo deberá ser administrado por un anestesista o bajo su supervisión. Se recomienda el uso de una técnica de monitoreo neuromuscular apropiada para monitorear la recuperación del bloqueo neuromuscular.

Como es habitual en la práctica post-anestesia tras el bloqueo neuromuscular, se recomienda controlar al paciente en el postoperatorio inmediato para detectar efectos adversos, incluida la reaparición del bloqueo (ver Precauciones y advertencias especiales de uso). Cuando se administren por vía parenteral ciertos productos medicinales que pueden causar interacciones por desplazamiento dentro de un período de 6 horas de la administración de sugammadex, se deberá controlar a los pacientes para detectar

2269



signos de reaparición del bloqueo (ver Precauciones y advertencias especiales de uso e Interacciones).

La dosis recomendada de sugammadex depende del nivel del bloqueo neuromuscular que se va a revertir.

La dosis recomendada no depende del régimen anestésico.

Sugammadex puede ser utilizado para revertir diferentes niveles de bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio:

Adultos:

Reversión de rutina:

Se recomienda una dosis de 4 mg/kg de sugammadex si la recuperación ha alcanzado por lo menos 1-2 recuentos postetánicos (RPT) después del bloqueo inducido con rocuronio o vecuronio. La mediana del tiempo hasta la recuperación de la relación T_4/T_1 a 0,9 es de alrededor de 3 minutos (ver Propiedades farmacocinéticas).

Se recomienda una dosis de 2 mg/kg de sugammadex en el caso de recuperación espontánea hasta por lo menos la reaparición de T_2 después del bloqueo inducido por rocuronio o vecuronio. La mediana del tiempo hasta la recuperación de la relación T_4/T_1 a 0,9 es de alrededor de 2 minutos (ver Propiedades farmacocinéticas).

El uso de las dosis recomendadas para la reversión de rutina dará como resultado una mediana ligeramente más rápida del tiempo hasta la recuperación de la relación T_4/T_1 a 0,9 del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio en comparación con vecuronio.

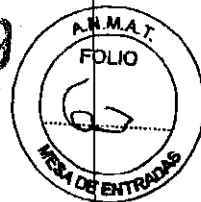
Reversión inmediata del bloqueo inducido por rocuronio:

En el caso de una necesidad clínica de reversión inmediata después de la administración de rocuronio, se recomienda una dosis de 16 mg/kg de sugammadex. Cuando se administran 16 mg/kg de sugammadex 3 minutos después de una dosis en bolo de 1,2 mg/kg de bromuro de rocuronio, puede preverse una mediana del tiempo hasta la recuperación de la relación T_4/T_1 a 0,9 de aproximadamente 1,5 minutos.

No existen datos para recomendar el uso de sugammadex para la reversión inmediata después del bloqueo inducido por vecuronio.

Repetición de la dosis de sugammadex:

En el caso excepcional de reaparición del bloqueo en el postoperatorio después de una dosis inicial de 2 mg/kg o 4 mg/kg de sugammadex, se recomienda repetir la dosis de 4 mg/kg de sugammadex. Luego de una segunda dosis de sugammadex, se deberá controlar cuidadosamente al paciente para determinar la recuperación sostenida de la función neuromuscular.



Repetición de la dosis de rocuronio o vecuronio después de sugammadex:
Se deberá tener en cuenta un tiempo de espera de 24 horas.

Información adicional sobre poblaciones especiales:

Insuficiencia renal:

Para insuficiencia renal leve y moderada (depuración de creatinina ≥ 30 y < 80 ml/min), las recomendaciones de dosis son idénticas que para los adultos.

No se recomienda el uso de sugammadex en pacientes con insuficiencia renal severa (incluidos los pacientes que requieren diálisis (CrCl < 30 ml/min)).

Pacientes ancianos:

Después de la administración de sugammadex en la reaparición de T_2 luego de un bloqueo inducido con rocuronio, la mediana del tiempo hasta la recuperación de la relación T_4/T_1 a 0,9 en adultos (18-64 años) fue de 2,2 minutos, en ancianos (65-74 años) fue de 2,6 minutos y en adultos muy ancianos (75 años o más) fue de 3,6 minutos. Aún cuando los tiempos de recuperación en ancianos tienden a ser más lentos, se deberán seguir las mismas recomendaciones que para adultos.

Pacientes obesos:

En pacientes obesos, la dosis de sugammadex deberá basarse en el peso corporal real. Se deberán seguir las mismas recomendaciones que para adultos.

Insuficiencia hepática:

Para la insuficiencia hepática leve a moderado no se requieren ajustes de la dosis, porque sugammadex se excreta principalmente por vía renal.

No se realizaron estudios en pacientes con insuficiencia hepática y por lo tanto los pacientes con insuficiencia hepática severa deberán ser tratados con sumo cuidado.

Población pediátrica:

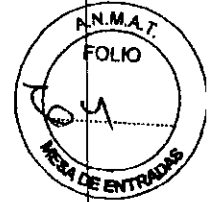
Los datos para la población pediátrica son limitados (sólo se ha realizado un estudio para evaluar la reversión del bloqueo inducido por rocuronio en la reaparición de T_2).

Niños y adolescentes:

Para la reversión de **rutina** del bloqueo inducido con rocuronio en la reaparición de T_2 en niños y adolescentes (2 – 17 años) se recomiendan 2 mg/kg de sugammadex. No se han investigado otras situaciones de reversión de rutina y por lo tanto no se las recomienda hasta que haya más datos disponibles.

No se ha investigado la reversión **inmediata** en niños y adolescentes, y por lo tanto no se la recomienda hasta que haya más datos disponibles.

2269



Bridion 100 mg/ml puede ser diluido a 10 mg/ml para aumentar la exactitud de la dosificación en la población pediátrica.

Neonatos a término y lactantes:

Sólo existe experiencia limitada con el uso de sugammadex en lactantes (30 días a 2 años), y no se han realizado estudios en neonatos a término (menos de 30 días). Por lo tanto, no se recomienda el uso de Sugammadex en neonatos a término y lactantes hasta que haya más datos disponibles.

Modo de administración:

Sugammadex deberá ser administrado por vía intravenosa en inyección en bolo única. La inyección en bolo deberá ser administrada rápidamente, dentro de los 10 segundos, en una vena o en una vía intravenosa existente. Sugammadex solo ha sido administrado en inyección en bolo única en los estudios clínicos.

INCOMPATIBILIDADES: Este producto medicinal no debe ser mezclado con otros productos medicinales excepto los mencionados en "Precauciones especiales de disposición y otro tipo de manipulación". Se informó incompatibilidad física con verapamilo, ondansetron y ranitidina.

CONTRAINDICACIONES:

BRIDION ® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al sugammadex o a cualquiera de sus componentes.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:


Monitoreo de la función respiratoria durante la recuperación:

El soporte ventilatorio es obligatorio en los pacientes hasta que se restaure una respiración espontánea adecuada luego de la reversión del bloqueo neuromuscular. Incluso si la recuperación del bloqueo neuromuscular es completa, otros productos medicinales utilizados en el periodo perioperatorio y postoperatorio podrían deprimir la función respiratoria, y por lo tanto aún podría requerirse soporte ventilatorio.

En el caso de reaparición del bloqueo neuromuscular después de la extubación, se deberá proporcionar una ventilación adecuada.

Reaparición del bloqueo:

En los estudios clínicos se informó reaparición del bloqueo principalmente cuando se administraron dosis subóptimas (en estudios de búsqueda de dosis). Para prevenir la reaparición del bloqueo neuromuscular se deberán usar las dosis recomendadas para la reversión de rutina o inmediata.


Lic. ALEJANDRA AZURMENDI
ASUNTOS REGULATORIOS
APODERADA

2269



Tiempos de espera para la readministración de agentes bloqueadores neuromusculares después de la reversión con sugammadex:

Si se requiere la readministración de rocuronio o vecuronio, se recomienda un tiempo de espera de 24 horas.

Si se requiere bloqueo neuromuscular antes del tiempo de espera recomendado, se deberá utilizar un **agente bloqueador neuromuscular no esteroide**.

Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 ml/min) la excreción de sugammadex o del complejo sugammadex-rocuronio se retrasó, sin embargo, en estos pacientes no se observaron signos de reaparición del bloqueo neuromuscular. Los datos de una cantidad limitada de pacientes con insuficiencia renal que requieran diálisis indican una disminución inconsistente de los niveles plasmáticos de sugammadex por hemodiálisis. No se recomienda el uso de sugammadex en pacientes con insuficiencia renal grave.

Interacciones causadas por el efecto duradero del rocuronio o del vecuronio:

Cuando en el período postoperatorio se utilicen productos medicinales que potencian el bloqueo neuromuscular se deberá prestar especial atención a la posibilidad de reaparición del bloqueo. Por favor, remitirse al prospecto del rocuronio o del vecuronio para una lista de productos medicinales específicos que potencian el bloqueo neuromuscular. Si se observa reaparición del bloqueo, el paciente puede requerir ventilación mecánica y la readministración de sugammadex.

Precauciones especiales de disposición y otro tipo de manipulación


Si se administra Bridion en la misma vía de infusión utilizada también para otros productos medicinales, es importante lavar adecuadamente la vía de infusión (por ej., con cloruro de sodio 9 mg/ml (solución al 0,9%) entre la administración de Bridion y de productos medicinales para los cuales se ha demostrado la incompatibilidad con Bridion o para los cuales no se ha establecido la compatibilidad con Bridion

Sugammadex puede ser inyectado en la vía intravenosa de una infusión en curso con las siguientes soluciones intravenosas: cloruro de sodio 9 mg/ml (solución al 0,9%), glucosa 50 mg/ml (5%), cloruro de sodio 4,5 mg/ml (0,45%) y glucosa 25 mg/ml (2,5%), solución de Ringer lactato, solución de Ringer, glucosa 50 mg/ml (5%) en cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%).

En pacientes pediátricos, Bridion puede ser diluido utilizando cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) hasta una concentración de: 10 mg/ml.

Todo producto no utilizado o material de desecho deberá ser eliminado de acuerdo con las exigencias locales.

7


Lic. ALEJANDRA AZURMENDI
ASUNTOS REGULATORIOS
APODERADA



Interacciones potenciales:

• Interacciones de captura:

Debido a la administración de sugammadex, ciertos productos medicinales podrían ser menos efectivos por una disminución de las concentraciones plasmáticas (libres).

Si se observara dicha situación, se recomienda al médico considerar la readministración del producto medicinal, la administración de un producto medicinal terapéuticamente equivalente (con preferencia de otra clase química) y/o intervenciones no farmacológicas según corresponda.

• Interacciones de desplazamiento:

Teóricamente, la administración de ciertos productos medicinales después de sugammadex podría desplazar el rocuronio o el vecuronio del sugammadex. Como resultado se podría observar reaparición del bloqueo. En esta situación se debe ventilar al paciente. En el caso de una infusión, se deberá interrumpir la administración del producto medicinal que causó el desplazamiento.

En situaciones en las que puedan preverse interacciones por desplazamiento potenciales, se deberá controlar cuidadosamente a los pacientes para detectar signos de reaparición de bloqueo (aproximadamente hasta 15 minutos) después de la administración parenteral de otro producto medicinal dentro de un período de 6 horas de la administración de sugammadex. Actualmente sólo se esperan interacciones por desplazamiento con pocas sustancias (toremifeno, flucloxacilina y ácido fusídico).

Anestesia superficial:

Cuando el bloqueo neuromuscular se revirtió intencionalmente en la mitad de la anestesia en los estudios clínicos, ocasionalmente se observaron signos de anestesia leve (movimiento, tos, gesticulación y succión del tubo traqueal).

Si se revierte el bloqueo neuromuscular, mientras continúa la anestesia, se deberán administrar dosis adicionales de un anestésico y/o de un opioide según esté clínicamente indicado.

Insuficiencia hepática:

Sugammadex no es metabolizado ni excretado por vía hepática; por lo tanto, no se han realizado estudios especiales en pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática severa deberán ser tratados con gran cuidado:

Uso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI):

No se investigó el uso de sugammadex en pacientes que recibieron rocuronio o vecuronio en la UCI.

2269



Uso para la reversión de agentes bloqueadores neuromusculares que no sean rocuronio o vecuronio:

No se deberá utilizar sugammadex para revertir el bloqueo inducido por agentes bloqueadores neuromusculares **no esteroides** como por ejemplo succinilcolina o compuestos benzilisoquinolínicos.

No se deberá utilizar sugammadex para la reversión de un bloqueo neuromuscular inducido por agentes bloqueadores neuromusculares **esteroides** que no sean rocuronio o vecuronio, debido a que no existen datos de eficacia y seguridad para estas situaciones. Se dispone de datos limitados para la reversión del bloqueo inducido por pancuronio, pero se recomienda no utilizar sugammadex en esta situación.

Recuperación tardía:

Las condiciones asociadas con tiempo de circulación prolongado, como por ejemplo enfermedad cardiovascular, edad avanzada (ver Posología para el tiempo de recuperación en ancianos), o estado edematoso, pueden estar asociadas con tiempos de recuperación más prolongados.

Reacciones alérgicas:

Los médicos deberán estar preparados ante la posibilidad de reacciones alérgicas y tomar las precauciones necesarias (ver Precauciones).

Pacientes que siguen una dieta controlada en sodio:

Cada ml de solución contiene 9,7 mg de sodio. Una dosis de 23 mg de sodio se considera esencialmente "exenta de sodio". Si se necesita administrar más de 2,4 ml de solución, esto deberá tenerse en cuenta en el caso de pacientes que sigan una dieta controlada en sodio.

Prolongación del intervalo QTc:

Dos estudios del intervalo QTc (N=146), ambos en voluntarios conscientes, demostraron que sugammadex solo o combinado con rocuronio o vecuronio no está asociado con una prolongación del intervalo QTc. Los límites superiores de confianza del 95 % unilaterales para la diferencia del QTc con respecto a placebo estuvieron muy por debajo del margen de 10 ms para cada uno de los 12-13 puntos temporales evaluados en ambos estudios.

En el programa clínico, se informaron pocos casos de prolongación del intervalo QTc (QTc > 500 ms o aumento del QTc > 60 ms) en estudios clínicos en los cuales los pacientes recibieron sugammadex combinado con sevoflurano o propofol. Durante la anestesia, se administran varios productos medicinales con el potencial de prolongar el intervalo QTc (por ej. sevoflurano). Se deben tener en cuenta las precauciones de rutina para el tratamiento de la arritmia.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones en adultos con sugammadex y otros productos medicinales. La información incluida en este punto se basa en la afinidad de unión entre sugammadex y otros productos medicinales, pruebas no clínicas y simulaciones que utilizaron un modelo que tenía en cuenta el efecto farmacodinámico de los agentes bloqueadores neuromusculares y la interacción farmacocinética entre los agentes bloqueadores neuromusculares y sugammadex. Sobre la base de los datos in vitro y teniendo en cuenta la farmacocinética e información adicional relevante, no se prevén interacciones farmacodinámicas significativas con otros productos medicinales, con la excepción de los siguientes:

Para el toremifeno, la flucloxacilina y el ácido fusídico no pudieron excluirse interacciones por desplazamiento (no se esperan interacciones de captura clínicamente relevantes).

Para los anticonceptivos hormonales no pudieron excluirse interacciones de captura clínicamente relevantes (no se esperan interacciones por desplazamiento).

Interacciones que pueden afectar la eficacia de sugammadex (ver también Precauciones y advertencias):

Toremifeno:

Para el toremifeno, que tiene una constante de afinidad y concentraciones plasmáticas relativamente altas, podría ocurrir cierto desplazamiento del vecuronio o del rocuronio del complejo con sugammadex. Por lo tanto, la recuperación de la relación T_4/T_1 a 0,9 podría demorarse en pacientes que hayan recibido toremifeno el mismo día de la cirugía.

Administración intravenosa de flucloxacilina o ácido fusídico:

La administración intravenosa de ácido fusídico y de flucloxacilina en dosis altas (infusión de 500 mg o más) podría causar cierto desplazamiento del rocuronio o del vecuronio del sugammadex. El uso de estos productos medicinales en la fase preoperatoria puede causar algún retraso en la recuperación de la relación T_4/T_1 a 0,9. Se deberá evitar el uso de estos productos medicinales en la fase postoperatoria tras la reversión de rutina durante el período de vigilancia de 6 horas. Si no se puede evitar la administración de flucloxacilina o ácido fusídico durante este período, se deberá observar cuidadosamente la ventilación, en particular durante los primeros 15 minutos posdosis. Para volver a administrar sugammadex, ver Posología.

Interacciones que potencialmente afectan la eficacia de otros productos medicinales (ver también Precauciones y advertencias):

Anticonceptivos hormonales:

2269



Se prevé que la interacción entre 4 mg/kg de sugammadex y un progestágeno podría disminuir la exposición al progestágeno (34% del AUC) similar a la disminución observada cuando se toma una dosis diaria omitida de un anticonceptivo oral 12 horas después, la cual podría llevar a una reducción de la eficacia. Para los estrógenos se prevé que el efecto sea menor. Por lo tanto, se considera que la administración de una dosis en bolo de sugammadex es equivalente a la omisión de una dosis diaria de esteroides anticonceptivos **orales** (ya sean combinados o con progestágeno solo). Si se administra sugammadex el mismo día en que se toma un anticonceptivo oral, remitirse a la recomendación para dosis omitidas en el prospecto del anticonceptivo oral. En el caso de anticonceptivos hormonales **no orales**, la paciente debe utilizar un método anticonceptivo no hormonal adicional durante los 7 días siguientes y remitirse a la recomendación que figura en el prospecto del producto.

Interferencia con las pruebas de laboratorio:

En general, sugammadex no interfiere con las pruebas de laboratorio, con la posible excepción del ensayo de progesterona sérica y algunos parámetros de la coagulación (tiempo parcial de tromboplastina activada, tiempo de protrombina (relación internacional normalizada)). Esta interferencia se observó en muestras de plasma marcadas con una concentración de sugammadex del mismo rango obtenido para la $C_{máx}$ después de una dosis de 16 mg/kg. La relevancia clínica de estos hallazgos es incierta debido a que no fue evaluada en pacientes.

Población pediátrica

No se realizaron estudios de interacción formales. Para la población pediátrica también se deberán tener en cuenta las interacciones mencionadas precedentemente para adultos y las advertencias de Precauciones y advertencias.

Embarazo y lactancia

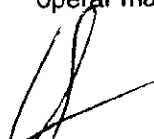
No se dispone de datos clínicos de embarazos expuestos a sugammadex. Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto al embarazo, al desarrollo embrionario/fetal, al parto o al desarrollo posnatal. Se deberá tener cuidado al administrar sugammadex a mujeres embarazadas.

Se desconoce si el sugammadex se excreta en la leche materna. En estudios en animales se demostró que el sugammadex se excreta en la leche materna. En general, la absorción oral de las ciclodextrinas es baja y no se prevén efectos en el lactante después de la administración de una sola dosis a la mujer que amamanta.

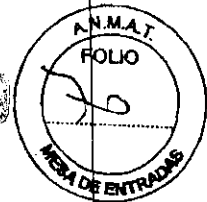
Sugammadex puede ser utilizado durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinaria

No se realizaron estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria.


E. VALEJANDRA AZURMENDI
ASUNTOS REGULATORIOS
APODERADA

2289



REACCIONES ADVERSAS:

La seguridad de sugammadex fue evaluada de acuerdo con una base de datos integral de seguridad de aproximadamente 1700 pacientes y 120 voluntarios. Disgeusia (sabor metálico o amargo), la reacción adversa informada con mayor frecuencia, fue observada principalmente después de dosis ≥ 32 mg/kg de sugammadex. En algunos individuos se informaron reacciones de tipo alérgico (es decir, enrojecimiento, erupción eritematosa) después de la administración de sugammadex, una de las cuales fue una reacción alérgica leve confirmada.

Sistema orgánico	Incidencia en los sujetos	Efecto no deseado
Trastornos del sistema inmunológico	Poco común ($\geq 1/1000$ a $<1/100$)	Reacciones alérgicas (ver Precauciones y advertencias)
Lesión, intoxicación y complicaciones de procedimientos	Común ($\geq 1/100$ a $<1/10$)	Complicación anestésica (ver Precauciones y advertencias)
	Poco común ($\geq 1/1000$ a $<1/100$)	Nivel de conciencia no deseado durante la anestesia
Trastornos del sistema nervioso	Muy común ($\geq 1/10$) en voluntarios	Disgeusia

Complicación anestésica:

Las complicaciones anestésicas, que indican restauración de la función neuromuscular, incluyen movimiento de una extremidad o del cuerpo o tos durante el procedimiento anestésico o durante la cirugía, gesticulación o succión del tubo endotraqueal. Ver Precauciones y advertencias Anestesia superficial.

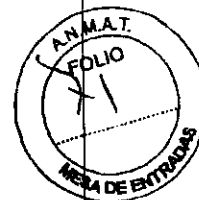
Conciencia:

Se informaron algunos casos de recuperación de la conciencia en sujetos tratados con sugammadex. La relación con sugammadex es incierta.

Reaparición del bloqueo:

En la base de datos de los estudios combinados de fase I-III con un grupo placebo, la incidencia de reaparición del bloqueo determinada mediante monitoreo neuro-

Lic. ALEJANDRA AZURMENDI
ASUNTOS REGULATORIOS
APODERADA



muscular fue del 2 % después de sugammadex y del 0 % en el grupo placebo. Casi todos los casos ocurrieron en estudios de búsqueda de dosis en los cuales se administró una dosis subóptima (inferior a 2 mg/kg) (ver Precauciones y advertencias).

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes con afecciones pulmonares:

En un estudio clínico realizado en pacientes con antecedentes de complicaciones pulmonares se informó broncoespasmo como evento adverso posiblemente relacionado en dos pacientes y no se pudo excluir totalmente una relación causal. Al igual que con todos los pacientes con antecedentes de complicaciones pulmonares, el médico deberá ser consciente de la posible aparición de broncoespasmo.

Población pediátrica:

Una base de datos limitada sugiere que el perfil de seguridad de sugammadex (hasta 4 mg/kg) en niños era similar al observado en adultos.

SOBREDOSIS:

En los estudios clínicos se informó 1 caso de sobredosis accidental con 40 mg/kg sin ningún efecto colateral significativo. En un estudio de tolerancia en seres humanos se administró sugammadex en dosis de hasta 96 mg/kg. No se informaron eventos adversos ni eventos adversos serios relacionados con la dosis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247; Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACION:

Envases conteniendo 10 viales de 2 ml o 5 ml.

CONSERVACION:

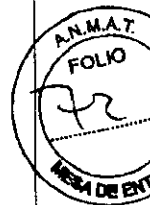
Conservar a una temperatura de 2°C a 30°C. No congelar.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Los viales pueden ser almacenados fuera del envase durante un período de hasta 5 días.

Se ha demostrado que, una vez abierto y diluido, la estabilidad fisicoquímica durante el uso es de 48 horas a una temperatura de 2°C a 25°C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto diluido deberá ser utilizado de inmediato. Si no se lo utiliza de inmediato, los tiempos de almacenamiento durante el uso y las condiciones de almace-

2239



namiento previas al uso son responsabilidad del usuario y normalmente no superarían las 24 horas a una temperatura de 2°C a 8°C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Director Técnico: Alfredo Boccardo, Farmacéutico.

Schering-Plough S.A.


Av. San Martín 4550, Lomas del Mirador, Prov. de Buenos Aires.

Representante de SCHERING-PLOUGH CORPORATION, EE.UU.

Elaborado y acondicionado por N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Holanda

® Marca registrada

Fecha de la última revisión: Febrero 2010



LIC ALEJANDRA AZURMENDI
ASUNTOS REGULATORIOS
APODERADA

DICTAMEN DE ACEPTACION- ASUNTOS JURIDICOS

2269

EXPEDIENTE : 1-0047-0000-012404-09-7

ENCUADRE 1.2.3.

LABORATORIO: SCHERING PLOUGH S.A.

PRODUCTO: BRIDION

Acreditación de la Representación Legal
Mediante certificado de fs. 13.

Acreditación de Personería
Mediante copia del poder de fs. 16/18.

Documentación probatoria del consumo del Producto similar en el mercado interno de un País que integra la nómina del Anexo I del Decreto 150/92, según RC 748/92 (MSAS) y 988/92 (MEyOSP)(Evidencia de Comercialización).

Certificado de PF emitido por la EMEA, en debida forma, a fs. 21/24 y anexo de fs. 25/33, aceptado por la DEM.

Encuadre del trámite
Art. 4º del decreto 150/92.

Intervención de la Coordinación de Evaluación de Medicamentos.
Intervino.

Intervención del I.N.A.M.E.
No interviene.

Intervención del Departamento de Registro:
Intervino.

En caso de intervención de terceros, Nota o contrato.
No se aplica.

En virtud de lo expuesto, y encontrándose cumplidos los recaudos exigidos por los Artículos 4to. y 14to. del Decreto 150/92, esta Dirección de Asuntos Jurídicos no formula objeciones de orden legal y/o formal respecto de lo actuado, por lo que eleva los obrados con el visado del proyecto de disposición adjunto, como constancia de su intervención.

Firma y Sello

Dra. NORA ADELA DONATO
DIRECTOR
DIRECCION ASUNTOS JURIDICOS
A.N.M.M.A.T.

DIRECCION DE ASUNTOS JURIDICOS

Buenos Aires, 22 de abril de 2010
Dictamen n° 112/10



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-012404-09-7

El Interventor de la Administración Nacional de Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 2269, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.3, por SCHERING PLOUGH S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: BRIDION

Nombre/s genérico/s: SUGAMMADEX SODICO

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: N.V. ORGANON.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: KLOOSTERSTRAAT 6, 5340 AB OSS, PAÍSES BAJOS.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: PAISES BAJOS .

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AV. SAN MARTIN 4550 TABLADA, LOMAS DEL MIRADOR; PROV. DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE..



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.7.

Nombre Comercial: BRIDION

Clasificación ATC: V03AB35 .

Indicación/es autorizada/s: REVERSIÓN DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR INDUCIDO POR ROCURONIO O VECURONIO. EN NIÑOS Y ADOLESCENTES SOLO SE RECOMIENDA SU USO PARA LA REVERSIÓN DE RUTINA DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR.

Concentración/es: 100 MG de SUGAMMADEX SODICO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual :

Genérico/s: SUGAMMADEX SODICO 100 MG.

Excipientes: HIDROXIDO DE SODIO pH=7.5 C.S.P, AGUA PARA INYECTABLE C.S.P.

1.00 ML, ACIDO CLORHIDRICO AL 3.7 POR CIENTO C.S.P. pH=7.5.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: INTRAVENOSA.

Envase/s Primario/s: VIAL.

Presentación: 10 VIALES DE 2 Y 5 ML.

Contenido por unidad de venta: 10 VIALES DE 2 Y 5 ML.

Período de vida Útil: 36 meses.

Forma de conservación: CONSEVAR EN ENVASE ORIGINAL PROTEGIDO DE LA LUZ.

NO CONGELAR; desde: 2 °C. hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: N.V. ORGANON.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: KLOOSTERSTRAAT 6, 5340 AB OSS,
PAÍSES BAJOS.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: PAISES BAJOS .

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AV. SAN MARTIN 4550
TABLADA, PROV. DE BUENOS AIRES.

Se extiende a SCHERING PLOUGH S.A. representante de SCHERING PLOUGH
CORPORATION (EE.UU.), el Certificado N° **55556**, en la Ciudad de Buenos
Aires, a los _____ días del mes de **10 MAY 2010** de _____, siendo su vigencia por
cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

2269


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.